Ap 22 '32
DUPLICATE

Aus dem Pathologischen Institut des Eppendorfer Krankenhauses.
Direktor Prof. Dr. Fahr.

Lane Medical Library

Ueber einen Fall von Melanokarzinom des harten Gaumens.

Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
an der Hamburgischen Universität.

Vorgelegt von
Helmut Fischer
prakt. Zahnarzt aus **Hannover**

Buchdruckerei W. Rumpeltin in Lehrte i. Hann.
1931

Melanotische Tumoren der Mundhöhle, speziell des harten Gaumens, werden verhältnismäßig selten beobachtet. Einen Beitrag zu diesen bösartigen Tumoren mit ihrem seltenen Sitz am harten Gaumen zu geben, soll Aufgabe dieser Arbeit sein. Der von uns zu behandelnde Fall ist zwar als Krankheitsbild bekannt; doch ist eine genaue Beschreibung und der exakte Hinweis auf die Genese, nämlich als maligner pigmentierter Naevus, nirgends gegeben. Deshalb dürfte der Fall von ganz besonderem Interesse sein.

Zunächst wollen wir in chronologischer Reihenfolge die Fälle betrachten, die ich aus der Literatur, soweit sie mir zugänglich war, zusammengestellt habe.

Die erste Erwähnung eines Melanosarkoms des harten Gaumens finden wir bei Billroth im Jahre 1868. Er beschreibt hier ein Melanosarkom des harten Gaumens mit beiderseitigen sekundären Lymphdrüsen-Tumoren.

Männl. 56 Jahre. Patient wurde für inoperabel gehalten und keine Krankengeschichte aufgenommen. Billroths makroskopische Diagnose lautet auf „Melanosarkom des harten Gaumens".

Der nächste Fall ist von Eder im Jahre 1886 beobachtet und von Hermann beschrieben.

Männl. 55 Jahre. 1884 bemerkt Patient eine Geschwulst des linken harten Gaumens, die als Melanosarkom diagnostiziert wird. Im März 1886 macht sich ein stärkeres Wachstum bemerkbar, das zur Extirpation führt. Der weitere Verlauf ist unbekannt. Die makroskopische Diagnose lautet auf Melanosarkom palati sinistri.

Den dritten Fall macht Treves bekannt.

Weibl. 58 Jahre. Es besteht ein raschwachsendes Melanorsarkom des harten Gaumens, dessen mikroskopische Untersuchung zur Diagnose Spindelzellensarkom führte. Der unmittelbare Erfolg nach der operativen Entfernung des Tumors war eine Heilung. Nach einem Jahre aber bildete sich ein melanotischer Ring um das Nasenloch und eine kolossale secundäre Geschwulst am Halse. Die Patientin hatte einen fast zahnlosen Oberkiefer und trug seit vier Jahren eine Prothese. Wo diese eine Druckstelle verursacht hatte, zeigte sich gerade der Sitz des Tumors.

Den nächsten Fall berichtet uns Eisenmenger aus der Albertschen Klinik.

Männl. 59 Jahre. Patient hatte einen Monat vor Einlieferung eine Geschwulst in der Nähe des linken Kieferwinkels bemerkt. Bei der damals vorgenommenen Untersuchung fand sich eine linsengroße, flach prominierende Geschwulst am Gaumengewölbe.

32DE#04A

Ohne daß Patient Beschwerden hat, setzt rasches Wachstum ein. Bei der jetzigen Untersuchung zeigt sich am Gaumengewölbe links von der Raphe die Schleimhaut vom Alvoeolarrand bis dicht an die Grenze zum weichen Gaumen bedeckt von einer schwarzbraunen gefärbten Masse, deren Niveau wenig über ihre Umgebung hervorragt. Die Ränder sind wulstig; die Geschwulst ist oberflächlich zerklüftet, ist nirgends mit Schleimhaut bedeckt und fühlt sich weich an. Die unmittelbar angrenzende Schleimhaut ist auch etwas schwärzlich verfärbt. Rechts von der Raphe sitzt nahe an der Grenze zum weichen Gaumen ein linsengroßer Knoten, der schwärzlich verfärbt und nicht scharf begrenzt ist. Unter dem linken Kieferwinkel befindet sich eine bewegliche Lymphdrüse von der Größe einer Kastanie. Die Operation wird für aussichtslos gehalten und der Patient entlassen.

Den folgenden Fall berichtet Gussenbauer.

Männl. Bei dem Patienten wurde 1882 ein primäres Melanosarkom des harten Gaumens mit dem Thermokauter entfernt. 1886 wurde wegen eines Rezidivs eine zweite Operation vorgenommen. Der Tumor nimmt das Velum, den größten Teil des harten Gaumens, beide Tonsillen und den Zungengaumenbogen ein. Alle befallenen Teile werden extirpiert, und es tritt später Heilung per granulationem ein. Bei der Entlassung kann der Patient wieder gut sprechen und schlingen.

Den nächsten Bericht gibt uns Volkmann aus der Marburger Klinik.

Männl. 58 Jahre. Patient hat vor einem halben Jahre Schmerzen am Gaumen bei der Speisenaufnahme. Mit der Zunge fühlte er eine erbsengroße Geschwulst. Seit zwei Monaten besteht am rechten Unterkiefer eine harte, schmerzlose Schwellung.

Bei der Untersuchung des abgemagerten Mannes zeigt sich am harten Gaumen eine flache, köckrige, zerklüftete, zum Teil papilläre und stellenweise schwärzliche Neubildung, die nach hinten bis zum Velum, nach vorn bis zum Alveolarrand, nach rechts über den Alveolarfortsatz heraus und nach links bis auf die Mitte der linken Gaumenplatte reicht. Der derbe Rand ist leicht aufgeworfen, der Gaumen im Grunde der Geschwulst leicht eindrückbar.

Mikroskopisch zeigte sich ein aus Spindel und Rundzellen gemischtes, stark melanotisches Sarkom. Von gleichem Bau waren die Lymphdrüsen. Das dunkelbraune Pigment lag in großen und kleinen Schollen im Stroma und besonders häufig in den Zellen, welche durch die starke Aufnahme des Pigments wesentlich vergrößert waren.

Die beiden nächsten Fälle in der Literatur beschreibt Ebermann.

Weibl. 55 Jahre. Seit einem Jahre bemerkt die Patientin am linken Gaumen eine Geschwulst. Bei der Untersuchung zeigt sich

ein braunschwarzgefärbter Tumor am ganzen linken Alveolarfortsatz und harten Gaumen. Namentlich vorn am Alveolarfortsatz sind große Knollen. Unter dem linken Kieferwinkel fühlt man mehrere harte Drüsen. Nach Extirpation treten bald Rezidive und Drüsenschwellungen ein. Sieben Tage post operationem Extirpation der Drüsen. Später starke Vergrößerung der Geschwulst und Resektion des Oberkiefers.

Mikroskopisch zeigt sich ein maligner, melanotischer, alveolär gebauter Tumor. Die Alveolen sind angefüllt mit großen polygonalen und zylindrischen Zellen, die an manchen Stellen von bräunlichem, körnigem Pigment angefüllt sind. Im Bindegewebe vielfach dasselbe Pigment. Kleine Partien sind nekrotisch.

Männl. 50 Jahre. Patient bemerkte 1892 eine Geschwulst an der Schleimhaut des harten Gaumens. Ätzungen und Auskratzungen zeigten keinen Erfolg; die Geschwulst wurde ständig größer.

Anfang 1894 zeigte sich am ganzen linken harten Gaumen eine bläulichschwarze Geschwulst von höckriger, weicher Beschaffenheit, die zwei Zentimeter über die Raphe hinüberragt.

Mikroskopisch findet sich ein großzelliges melanotisches Spindelzellensarkom. Die Zellen enthalten schwärzliche Pigmentkörner. Die Neubildung ist diffus in die Umgebung hineingewachsen.

Den nächsten Fall berichtet Stein.

Bei dem Patienten findet sich ein ulzerierter Tumor von schwarzroter Farbe, der sich über einen großen Teil des harten und weichen Gaumens erstreckt. Er reicht bis etwa zwei Zentimeter an die Backzahnreihe heran. Nach vorn geht er mit unregelmäßigen Ausläufern bis zu den Schneide- und Eckzähnen. Unterhalb beider Kieferwinkel wallnußgroße Drüsenpakete. Die mikroskopische Diagnose lautet „Sarcoma endotheliale melanoticum". Patient wird, da inoperabel, entlassen.

Den folgenden Fall beschreibt von Miculicz.

Männl. 46 Jahre. Bei der Untersuchung findet sich am harten Gaumen eine melanotische Geschwulst mit Lymphdrüsenschwellungen. Der Tumor wird extirpiert und mikroskopisch als ein Melanosarkom diagnostiziert.

Von dem nächsten Fall berichtet in der Literatur Liebold.

Männl 24 Jahre. Im Mai 1900 fühlte der Patient am Gaumen hinter den Zähnen eine kleine Schwellung, die nur bei der Einnahme von sehr festen oder scharfen Speisen schmerzte.

Ende Juni findet sich dicht hinter den oberen Schneidezähnen in der Mitte des harten Gaumens eine kleinbohnengroße nicht verschiebliche Geschwulst.

Mikroskopisch zeigt sich ein melanotisches Spindelzellensarkom. Um die Kapillaren liegen polygonale und rundliche Pigment-

klumpen. In den Gefäßendothelien massiges, scholliges, braunes Pigment, das die Kerne nicht mehr erkennen läßt. Kleinere Pigmentpartikel liegen in der Interzellularsubstanz.

Im Oktober gelangt ein Rezidiv zur Beobachtung, nachdem der Patient Mitte Juli schon kleine Erhebungen hinter den Schneidezähnen bemerkt hat. Das Rezidiv ist bohnengroß, weich und hat den typischen Charakter einer Epulis.

Im mikroskopischen Bilde zeigt sich ein echtes Spindelzellensarkom, in dem sich an keiner Stelle Pigment findet.

Patient bemerkt nach einiger Zeit wieder eine Schwellung. Ende Dezember zeigt sich die Wunde gut zugranuliert. Dicht bei der Medianlinie prominieren die Granulationen bedeutend.

Das mikroskopische Präparat läßt ein Spindelzellensarkom erkennen. An der Grenze der Geschwulstelemente und im Bindegewebe vereinzelt Pigmentstäubchen.

Anfang Mai ist am linken Prozessus nasalis des Oberkiefers eine Resistenz und rechts eine Submaxillardrüse infiltriert. Eine noch malige Operation wird abgelehnt.

Möglicherweise gehört hierher auch der Fall von Roy, der nachstehende Krankengeschichte gibt.

Es entwickelte sich aus einem kleinen schwarzen Fleck an der Raphe des harten Gaumens, der sich höchstwahrscheinlich infolge einer Verletzung mit der Pfeifenspitze entwickelt hatte, im Laufe von 20 Jahren eine Verfärbung des harten Gaumens. In den letzten Jahren entstanden auf demselben Wucherungen und zuletzt eine nasobuccale Fistel auf der linken Seite. Die anatomische Diagnose lautet auf melanotisches Sarkom. Die langsame Entwicklung ist sehr merkwürdig; der Verfasser glaubt, daß sich der Fleck auf den Gebrauch der verordneten Jodtinktur hin vergrößert hat, und daß die Melanose zunächst gutartiger Natur gewesen sei.

Den letzten Fall finden wir von Seidel erwähnt.

Weibl. 55 Jahre. Seit einem halben Jahre Anschwellung am Gaumen. Erhebungen oder dunkle Flecke hat Patientin vorher nicht bemerkt. Der schwärzliche Tumor bedeckt vom zahnlosen Alveolarfortsatz bis fast zum weichen Gaumen den gesamten harten Gaumen. Einzelne Stellen sind ulzeriert. In der Umgebung des Tumors, der wulstig ist, findet sich ein erbsengroßes schwärzliches Knötchen und zwei größere Pigmentflecke. Klinische und mikroskopische Diagnose lautet auf Melanosarkom des harten Gaumens. Bei der Operation wird der Oberkiefer reseziert; nach 14 Tagen exitus durch Lungenembolie. Bei der Sektion fanden sich Metastasen nicht melanotischer Natur.

Wir haben nun der Sammlung des Pathologischen Instituts des Eppendorfer Krankenhauses ein Präparat entnommen, das im folgenden näher beschrieben werden soll. Die Krankengeschichte und das Sektionsprotokoll waren leider nicht aufzufinden. Erstere ist aber von Reiche veröffentlicht, und wir entnehmen ihr folgendes:

Am 3. März 1905 kam der 54jährige J. B. wegen seit sechs Wochen bestehender Beschwerden, rasche Abmagerung, Leibschmerzen, besonders nach Speiseaufnahme, und Erbrechen auf meine Abteilung im Eppendorfer Krankenhaus. Keine frühere venerische Infektion. Geringer Potus. 1892 Typhus, sonst keine Vorkrankheiten. Brünette Haut. Die Untersuchung ergab eine beträchtliche Magenektasie; 2½ l konnten ausgehebert werden. Deutliche Magensteifungen. Viel Erbrechen; im Erbrochenen Blut und Sarzine. Nach Probefrühstück anfänglich 34 frei HCl bei 75 Gesamtazidität, später 22 frei HCl und zuletzt nur noch Spuren derselben.

Am harten Gaumen, direkt hinter dem Zahnfleisch beginnend, eine flache, wellig umrandete, von unverletzter Schleimhaut überzogene schwärzliche Tumormasse von Talergröße und uneben höckriger Oberfläche; sie fast erreichend, weil bis an den Zahnfleischsaum herangehend, findet sich in der Schleimhaut der Oberlippe eine kleine, nicht erhabene, unregelmäßig begrenzte Pigmentierung, und einzelne weitere, ebenfalls nicht prominierende Melanoplakien liegen in der Kieferfortsatzschleimhaut an ihrer Umschlagstelle zur Unterlippenschleimhaut. Am Hals keine Drüsenschwellungen. Der Patient wird jetzt auf die Veränderung aufmerksam gemacht, er will aber schon seit längerer Zeit etwas mit der Zunge am Gaumen gefühlt haben. Probeexzision ergibt Spindelzellensarkom mit starken, schwarzen Pigmentschollen in den Zellen und ihrer Umgebung; Eisenreaktion negativ.

Unter manchem Wechsel und zeitweise gutem Erfolg regelmäßiger Magenspülungen progressiver Kräftezerfall und zunehmende Mazies. Drüsen am Kiefer auch zuletzt nicht vergrößert. 19. Juni Exitus. Während dieser 3½monatlichen Beobachtungszeit hatte sich die Geschwulst am Gaumen kaum hinsichtlich Größe, Höhe und Oberflächencharakter verändert, nur war hinter ihr noch eine kleinere von gleichem Aussehen getreten, die etwa Linsengröße erreichte. Autopsie ergab: „Hypostase beider Lungenunterlappen. Am Pylorus eine ringförmige, im Durchschnitt gelblich-weiße Neubildung mit unebener Oberfläche, an der sie weich ist, in der Tiefe derbe Beschaffenheit". Mikroskopisch; Adenokarzinom. Von keinem

der beiden Tumoren waren Drüsen oder Organmetastasen aufzufinden.

Das vorhandene makroskopische Präparat zeigt am vorderen Teil des harten Gaumens dicht hinter den mittleren Schneidezähnen, von denen nur noch die Wurzeln stehen, beiderseitig von der Medianlinie eine braunschwarz gefärbte Geschwulst. Dieselbe hat ungefähr die Größe eines Zweimark-Stückes und ragt wenig über ihre Umgebung hervor. Die Oberfläche ist zerklüftet und höckrig, der Rand etwas wulstig. Auf der rechten Seite der Geschwulst sehen wir die Schleimhaut zum Alveolarfortsatz des rechten Gaumens hin in etwa Bohnengröße etwas dunkel gefärbt, desgleichen etwas hinter der Geschwulst, rechts neben der Raphe.

Für das mikroskopische Präparat wird ein Sagittalschnitt durch den harten Gaumen angelegt, der vorn vom atrophischen Alveolarfortsatz bis nach hinten zu den größten Teil des weichen Gaumens mit einschließt. Dicht hinter dem Alveolarfortsatz beginnt der pigmentierte Tumor, der bis über zweidrittel des harten Gaumens nach hinten zu sich erstreckt und in 3—4 mm Breite über die Oralfläche des harten Gaumens sich erhebt.

Im mikroskopischen Bilde zeigt sich der Tumor zum allergrößten Teil von völlig intakter Epidermis überzogen, die nur an manchen Partien stärker abgeflacht ist und an einzelnen Stellen kernlos, nekrotisch geworden ist, wobei sie ihre Struktur im allgemeinen noch beibehalten hat. Er ist aus stark polymorphen, z. T. spindligen, z. T. auch epithelähnlichen Zellen gebaut, die einen verschieden intensiv tingierten Kern haben, von teils wabigem, teils gekörntem, teils homogen dunkelblauem Aussehen. Die Zellen liegen dicht an dicht in oft paralleler Schichtung mit vielfach spindlig ausgezogenem Protoplasma, das meist nur einen schmalen Saum um den Kern darstellt. An vielen Stellen erkennt man deutlich verschiedene Faserrichtung der Tumorzellen, die sich durchflechten. Große Partien des Tumors selbst, besonders die nach der Oberfläche hin gelegenen, sind in hohem Grade mit einem teils körnigen, teils scholligen Pigment beladen, das in manchen Bezirken in solchen Mengen abgelagert ist, daß es die Tumorstruktur völlig überdeckt. An anderen Stellen ist jedoch die spindlige Natur der Zellen keineswegs deutlich, und die polygonalen Tumorzellen liegen regellos nebeneinander.

Der Tumor stellt eine naevusähnliche Wucherung melanintragender Zellen des papillären Coriumanteils dar und zwar bestehend aus insgesamt zwei voneinander getrennten, großen, warzenähnlichen Erhebungen, neben denen sich jedoch noch mehrere analog gebaute, kleine Pigmentnaevi als kleine Höckerchen der Mundhöhlenschleimhaut finden. Außerdem aber sieht man auch an verschiedenen Stellen unter normaler Epidermis Nester pigment-

tragender Coriumzellen in den Papillen, die im übrigen jedoch nicht wesentlich vergrößert sind. Das Epithel der Epidermis ist im Bereiche der Naevi z. T. stark zur Oberfläche hin gewuchert und in Parakeratose begriffen, die an manchen Stellen bis zur Ausbildung echter Hornperlen führt. Eine Tiefenwucherung des Epithels hat nicht stattgefunden, es setzt sich durchweg scharf gegen das Corium ab. Anders jedoch die pigmenttragenden Naevuszellen, die an einigen Stellen des Präparats eine deutliche Tiefenwanderung zeigen und z. T. im Verband, meist jedoch isoliert liegen. Sie finden sich in dem periostalen Bindegewebe manchmal in den Lymphspalten um die Gefäße. Vereinzelt sieht man auch im Mark des Knochens teils rundliche, teils mehr polygonale Zellen mit dunkel tingierten Kern und etwas größerem Protoplasmaleib voll feinkörnigen Melaninpigmentes; es handelt sich offensichtlich um histiozytäre melaninhaltige Zellen.

Das Epithel der Mundschleimhaut zeigt auch in den vom Tumor entfernten Partien fleckweise eine starke Melaninpigmentierung des Stratum germinativum, vielfach ohne pigmenttragende Bindegewebselemente in den Papillen. Vielfach auch zeigen sich vereinzelte Chromotaphoren darunter. Aber das Epithel zeigt hier an einigen Stellen bemerkenswerte Veränderungen: Einmal sieht man im Stratum spinosum und basale häufg in dem Verband der Epithelien eingefügt feinkörnig mit Melanin pigmentierte große scharfumränderte Epithelien, die in ihre Umgebung dendritenartig pigmentierte Ausläufer senden. Sie haben eine oft polyedrische, manchmal auch spindlig ausgezogene Gestalt.

Dann aber lassen sich Partien — besonders am Rand der großen naevusähnlichen Tumoren — aufweisen, wo sich das Stratum basale auflockert, und sich einzelne Basalzellen aus dem Verband lösen und zur Cutis hinabwandern. An diesen Stellen erscheint die scharfe Grenze der Epidermis zur Cutis bei schwächerer Vergrößerung ein wenig unscharf. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß die pigmenttragende basale Schicht verbreitert ist, daß die basalen Epithelien oft längliche auch bis spindlige Form annehmen und zum Corium hin abgedrängt werden. Vor allem aber scheinen die Bezirke von Bedeutung zu sein, wo jene feinkörnig pigmentierten basalen Epithelien unter Verklumpung des Pigments ohne scharfe Grenze in tumorartige Anhäufung der langgezogenen Pigment-Naevuszellen im Corium übergehen. Es lassen sich vielfach Bilder auffinden, wo die mit dicken Pigmentkörnchen beladenen „Tumorzellen" mitten in der basalen Epidermisschicht liegen und wo eine Unterscheidung zwischen pigmentierten Naevuszellen und pigmentierten Basalepithelien unmöglich ist durch die Verteilung und Menge des Pigments, das in den Basalepithelien feinkörnig, in den „Naevuszellen" massiger und grobkörniger ist.

Die Pathogenese der am harten Gaumen vorkommenden melanotischen Geschwülste ist die der Melanome überhaupt. Unter dieser Bezeichnung versteht man allgemein pigmentierte Geschwülste. Sie entstehen natürlich in erster Linie dort, wo schon besondere Anhäufungen von Pigment bestehen; z. B. auf der Haut, der Chorioidea des Auges oder von Pigmentnaevi ausgehend, wobei letzteres besonders häufig ist.

Laennec führte im Jahre 1806 für die pigmentierten Geschwülste den Namen „Melanom" ein, bei welcher Bezeichnung ja aber nur die Pigmentierung berücksichtigt wird, ohne daß auf den Geschwulstcharakter eingegangen wird, der nach der heutigen Forschung doch vor allen Dingen vom histogenetischen Standpunkt aus bestimmt wird.

Durch Laennecs Anregung begann die medizinische Forschung damals überhaupt erst, sich den melanotischen Tumoren zuzuwenden.

In neuerer Zeit hat vor allen Dingen Stoeckenius eine umfassende Arbeit über den geweblichen Aufbau dieser Tumoren geliefert. Er stellt hier die Ergebnisse der verschiedenen Forscher zusammen und betrachtet sie kritisch.

Wenn wir zunächst chronologisch die Meinungen der Autoren wiedergeben, so sehen wir, daß man im Anfang der Meinung war, eine einheitliche Ursache bedinge die Entstehung der melanotischen Geschwülste, indem eine pathologische, gefärbte Substanz aus dem Blute sich ausscheide. Für diese Annahme sprach eine Entdeckung von Eiselt, der im Harn eine melanotische Substanz nachweisen konnte. Dieser wollte allein hieraus schon die Diagnose Pigmentgeschwulst stellen.

Hoppe-Seyler konnten dann aber nachweisen, daß diese Reaktion lediglich auf einem vermehrten Indicangehalt des Harnes beruhe. Möglich bleibt aber trotzdem noch ein Uebertritt von Pigment aus den Tumoren in die Blutbahn bei Zerfall, wie dies auch Virchow betont hat. Eine diagnostische Verwertung dieser Melaninurie kann aber wohl nicht in Frage kommen, da dieselbe bei anderen Krankheiten auch beobachtet wird, ohne daß melanotische Tumoren vorliegen.

Andere Entdeckungen haben zur Annahme einer gewissen individuellen Disposition auf angeborener oder erworbener Grundlage geführt. Man fand nämlich bei Schimmeln eine ähnliche Erkrankung an Melanomen, indem die schwarzgeborenen, später weißgewordenen Tiere zur Entwicklung melanotischer Tumoren in besonderer

Weise disponiert sind. So kam man zu der nahegelegenen Vermutung, daß die melanotischen Tumoren, die nach dem Verlust der Haare auftreten, als metastatische Ablagerungsstätte des freigewordenen Pigmentes zu betrachten sind. Auch bei Menschen sind ganz vereinzelt solche Fälle gefunden. Fergusson sah melanotische Geschwülste auftreten, während gleichzeitig die dunklen Haare des Patienten verblaßten. Langenbeck sah 80 melanotische Tumoren auftreten, von einem handtellergroßen Naevus ausgehend, der daraufhin plötzlich verblaßte. Virchow betrachtet dies aber als Ausnahme beim Menschen. Von der Meinung einer Dyskrasie der Pigmentgeschwulstbildung ist man dann aber abgekommen, zumal man die eigentümliche Erscheinung beobachten konnte, daß Metastasen bzw. Rezidive dieser melanotischen Primärtumoren im Pigmentgehalt sehr schwankten und z. T. sogar ganz farblos waren.

Virchows genaue Untersuchungen waren es dann in erster Linie, die die zellige Natur dieser Tumoren zuerst bewiesen und zu einer pathologischen Einteilung derselben in Melanome, Melanosarkome und Melanokarzinome führte. Er betonte eben, daß der histologische Bau eines Tumors das Wesentliche und Charakteristische sei, die Pigmentierung auch fehlen könne. Zu den einfachen Melanomen rechnet Virchow die benignen Tumoren, die sich vor allen Dingen als hyperplastische Wucherungen von pigmentiertem Bindegewebe zeigen und unter gewissen Bedingungen bösartig werden können. Borst nimmt an, daß die Bedingungen zu der sarkomatösen Proliferation bereits in solchen Mälern von vornherein (congenital) enthalten seien. Eigenartig ist, daß aber auch völlig leukotische Sarkome auf dem Boden eines Naevus entstehen können. Dies deutet nach Borst, der eine solche Geschwulst beobachtete, auch sehr auf die Selbständigkeit der Sarkomentwicklung in den Naevis hin. Andere Forscher schließen sich dieser Ansicht nicht an und betrachten die Pigmentgeschwulst als eine Gruppe für sich, so Lücke und Rindfleisch. Ersterer erklärt die Pigmentzelle — ob bindegewebig oder epithelial — für das spezifische Element der melanotischen Tumoren, die unter normalem und auch pathologischem Zustand stets Pigment produzieren.

Wenn wir, Stoeckenius folgend, die Ansichten der verschiedenen Forscher auf diesem Gebiete betrachten, so sehen wir zwei verschiedene Meinungen auftreten. Während die eine Gruppe die Ansicht vertritt, die melanotischen Tumoren seien epithelialer Herkunft, setzt sich die andere Gruppe für einen bindegewebigen Aufbau ein.

Im folgenden wollen wir zunächst die Autoren anführen, die die epitheliale Genese vertreten.

Unna und seine Schüler Delbanco, Kromayer usw. haben vom histogenetischen Standpunkt aus Untersuchungen vorwiegend an Pigmentnaevi der Haut vorgenommen. Die auf Grund dieser Untersuchungen aufgestellte Unna'sche Abtropftheorie hält die Naevuszellennester im Papillarkörper und Corium für „abgetropfte Sprossen der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde". Dieses Abtropfen soll durch gesteigerte Pigmentablagerungen gefördert werden. Er sieht einen Zusammenhang der wuchernden Epidermiszellen mit Naevuszellen. Ein Nachweis soll erbracht werden an Naevis Neugeborener oder von Foeten. Später soll diese Abschnürung aufhören und erst dann wieder auftreten, wenn sich aus den Naevis Melanome entwickelten.

Kromayer nimmt sogar eine Metaplasie der abgeschnürten Epithelzellen in Bindegewebszellen an, welche dann elastische Fasern und Bindegewebsfibrillen durch Differenzierung des Protoplasmas bilden sollen.

Marchand, der diese Theorie unterstützt, betrachtet die Naevuszellen als Zellen, die aus der Epidermis ausgeschieden sind und ihren eigentlichen Charakter verloren haben, dabei aber wucherungsfähig bleiben.

Während wir im vorhergehenden die Hauptvertreter der Epithelgenese gezeigt haben, sollen nun im folgenden die Anhänger einer bindegewebigen Herkunft angeführt werden.

Ribbert, der diese Tumoren eingehend erforschte und ihre Lehre weiter ausbaute, zeigt ein Hervorgehen der Pigmentgeschwülste aus ganz charakteristischen Zellen, denen er den Namen „Chromatophoren" gab. Diese Zellen allein sollen an dem Aufbau der Pigmentgeschwülste beteiligt sein und durch gesteigerte vitale Zelltätigkeit diese bedingen. Ribbert sieht aber nur solche Chromatophoren zur Geschwulstbildung geeignet, die aus dem Zusammenhang mit dem Organismus herausgerissen sind. Die bei Melanosarkomen verschiedener Art auftretenden unpigmentierten Elemente hält er für Jugendformen der pigmentierten Zellen, eben der typischen Chromatophoren. Dieselben entwickeln sich nach ihm anfänglich aus farbstoffreien, rundlichen Elementen, die bei der raschen Teilung nicht zur völligen Ausdifferenzierung gelangen.

Ebermann führte dann für die durch ihre Ausläufer zu einem Netz zusammentretenden mesodermalen Zellgebilde den Namen „Melanoblasten" ein. Er sah hierin auch eine ganz spezifische Zelle, die sich embryonal selbständig entwickelt; ihr Pigment soll sie allerdings primär auch aus dem Hämoglobin bilden. Da diese Zellen nicht lokomotionsfähig sind, können Pigmentverschiebungen nur durch Auswachsen der Ausläufer zustande kommen. Auf diese Weise gelangt das Pigment in melanotischen Tumoren analog der normalen, physiologischen Pigmentierung von dem subepithelialen

Netz der Melanoblasten allmählich in die Epithelzellen. Diese Ansicht stimmt überein mit der von Koellicker vertretenen Meinung, daß das Pigment durch einwandernde pigmentierte Bindegewebszellen in die Zellen der Epidermis transportiert und dort abgelagert werde. Hiergegen läßt sich die Tatsache einwenden, daß in manchen Fällen die Pigmentierung nur auf das Epithel beschränkt bleibt. Ebenso kann man der Annahme einer spezifischen Zellnatur der Chromatophoren bzw. Melanoblasten entgegentreten, indem man die in Melanomen öfter auftretenden Verästelungen pigmentierter, subepithelial gelegener Zellen zwischen den Epidermiszellen so deutet, daß hier ein Rücktransport des primär in den Epidermiszellen abgelagerten Pigments durch saftbildende Zellen in die Lymphspalten des subephithelialen Gewebes besteht.

Die weitere Forschung sah dann aber histogenetisch ein Hervorgehen der pigmenttragenden Zellen aus dem Endothel. So hat Borst festgestellt, daß bei allen pathologischen Pigmentierungen gerade endotheliale Zellen mit Vorliebe Pigment aufnehmen bzw. pigmentfähige Substanz verarbeiten. Derselbe Autor schiebt die Entstehung der pigmenttragenden Zellen mit großer Wahrscheinlichkeit einer zelligen Proliferation der endothelialen Wände der Lymphspalten und Lymphräume zu. Bei den Naevis stellt er den Vorgang so dar, daß durch örtliche Entwicklungsstörung der Haut eine vermehrte Pigmentierung der Epidermis und des Coriums stattfindet, mit der auch eine gesteigerte Pigmentresorption verbunden sein müsse. Die starke Pigmentbildung und Ablagerung in den Saftspalten und Lymphräumen soll dann eine Proliferation des hier vorhandenen Endothels erzeugen, wobei die Endothel-Zellen selbst sehr stark die Fähigkeiten haben sollen, das Pigment aufzunehmen und zu verarbeiten. In Naevis sieht man die typischen „Naevuszellenhaufen" in endothelbekleideten Räumen liegen. Borst glaubt erwiesen zu haben, daß diese Zellhaufen selbst das Produkt einer endothelialen Wucherung sind. Bauer hat auch Beweise hierfür erbracht. Auch von Recklinghausen bringt die Melanome mit Lymphgefäßen in Zusammenhang und faßt sie als gewucherte Lymphgefäßenendothelien auf. Vor allem erklärt die endotheliale Genese der Melanome das Vorkommen primärer Melanome an solchen Stellen des Körpers, an denen eine Entstehung aus Epithelien der Epidermis oder spezifischer Chromatophorsen nicht denkbar ist, also primärer Melanome innerer Organe.

Wir wollen uns nun der Arbeit von Stoeckenius näher zuwenden, welcher den Standpunkt einnimmt, daß die Anhänger der Epithelgenese, speziell diejenigen, die eine Metaplasie annehmen, keine vollgültigen Beweise hierfür haben erbringen können. Bei den Vertretern der bindegewebigen Herkunft vermißt er ein Eingehen auf den Zusammenhang des Naevusgewebes mit dem

Epithel. Er sagt, daß eine einseitige Einstellung entweder auf das Epithel oder das Bindegewebe dem Verständnis der Entwicklung dieser Neubildungen hindernd in den Weg getreten sei und betont, daß Uebergänge zwischen Bindegewebe und Epithel vorliegen. Er hält die Tatsache von maßgebender Bedeutung, daß die Entstehung aller im Naevus vorkommenden Gewebsarten auf die Blutgefäße und ihre nähere Umgebung zurückgeführt werden muß. Er sieht innige Beziehungen der Naevuszellen zu den Blutgefäßen bestehen, die aber durchaus nicht in einer Endothelwucherung ihren Ausgang zu finden brauchen. Er benennt das Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäße, das als Adventitia mehr oder weniger zur Gefäßwand gerechnet werden muß, als adventitielles Gewebe, welches nach seinen Ausführungen ein völlig unentwickeltes Gewebe, ein Keimgewebe darstellt. Letzten Endes führt er die Ansichten der verschiedenen Naevusforscher auf dieses adventitielle Gewebe zurück.

Der von Stoeckenius gegebenen Ableitung des Epithels vom adventitiell-mesenchymalen Gewebe kann ich mich allerdings nicht anschließen.

Im folgenden wollen wir uns nun dem Charakter und der Herkunft des Melanins zuwenden. Die genaue Zusammensetzung des in den Pigmentgeschwülsten gefundenen Melanins ist in chemischer Hinsicht noch unbekannt. Möllendorf betont die Wahrscheinlichkeit eines Sammelnamens für mehrere ähnliche Substanzen. Die meisten Autoren geben an, kein Eisen in dem Pigment gefunden zu haben, wenn auch andererseits einige Angaben in der Literatur von einem positiven Eisenbefund berichten. Bei diesen Beobachtungen muß man aber daran denken, daß es in den Melanosarkomen vielfach zu Blutungen gekommen ist, bei denen sich durch Zerfall Hämosiderinablagerungen gebildet haben. Da man meist einen Schwefelgehalt des Melanins gefunden hat, kam man zur Annahme der Beteiligung eines Eiweißkörpers. Es standen sich also früher die beiden Theorien gegenüber, daß das Melanin sich einmal aus dem Blutfarbstoff entwickelte, also hämatogener Herkunft sei, andererseits aus dem Zelleiweiß entstehe, also autogen sei. Der letzteren Ansicht neigt man auf zahlreiche Beobachtungen gestützt nun allgemein zu. Bei den genaueren chemischen Untersuchungen, welche Eiweißbausteine für die Entstehung des Melanins in Frage kämen, fand von Fürth, daß eine größere Anzahl von chromogenen Gruppen im Eiweiß vorkommen. Hieraus ergibt sich also die Möglichkeit, daß das Melanin sehr verschiedenen Eiweißbausteinen seine Entstehung verdanken kann. In Frage kommen jedenfalls vor allen Dingen Pyrosin, Phenylalanin, Tryptophan und Histidin, wie Hueck angibt.

Durch die Arbeiten von Berdez und Nencki wissen wir, daß die eisenfreien Melanine der Melanosarkome, denen sie den Namen Phymatorrhusin gaben, mit dem Farbstoff der Haare, der Haut und der Chorioidea genetisch verknüpft sind. Da alle diese Farbstoffe in ihrem Molekül kein Eisen zeigen, aber reichlich Schwefel, und in ihrem sonstigen Verhalten von dem farbigen Bestandteil des Hämoglobins, dem Hämatin, verschieden sind, können sie wohl kaum durch Umbildung entstanden sein.

Die neuere Forschung glaubt nun, daß fermentative Prozesse bei der Entstehung des Melanins aus dem Eiweiß am Werke sind. Man versucht daher, solche Fermente in den melaninhaltigen Organen zu finden, die die chromognen Eiweißbausteine zum Melanin oxydieren. Vor allen Dingen Bloch machte hier die umfassendsten Untersuchungen, die zu dem Ergebnis der von ihm benannten Dopa-Reaktion führten. Er läßt einen Körper, das Dioxyphenylalanin, dem er den abgekürzten Namen Dopa gibt, als im Eiweiß bekannten zyklischen Komplex, dem man eine Stellung bei der Melaninbildung zuschreibt, auf pigmentiertes Gewebe, wie z. B. die Haut, einwirken. Er fand nun vor allem im Epithel eine braunschwärzliche Färbung und nahm daher das Vorhandensein eines spezifischen Fermentes, der Dopa-Oxydase an.

Gehen wir nun zur Betrachtung der Verhältnisse in der Mundhöhle über, die für die Genese unseres Tumors an dieser Stelle in Betracht kommen können. Die Mundhöhlenschleimhaut, speziell die des harten Gaumens enthält normaler Weise beim Mitteleuropäer kein Pigment. Infolgedessen ist der Sitz melanotischer Tumoren hier auch ganz außerordentlich selten.

Da die Schleimhaut des harten Gaumens aus dem Ektoderm hervorgeht, ist es nicht ausgeschlossen, daß eine schon embryonal bedingte Pigmentierung vielleicht ein begünstigendes Moment für die Entstehung einer Pigmentgeschwulst sein kann. So wie sich beim Neger und beim Hund Pigmentablagerungen in der Basalzellenschicht der Mundhöhlenschleimhaut finden, kommen auch beim Mitteleuropäer gelegentlich Pigmentierungen vor. Eisenmenger berichtet, daß er zufällig bei einer 35jährigen Frau die Schleimhaut des harten und z. T. auch des weichen Gaumens blauschwarz verfärbt gesehen habe, ebenso bräunliche Flecken auf der sonst gesunden Wangenschleimhaut gefunden habe. Die Patientin sei sonst völlig gesund gewesen. Nachdem er später mehrfach darauf geachtet habe, sei ihm bei einem 53jährigen Manne, der an einem Aortenaneurisma litt, ein halbkreuzergroßer, dunkelbrauner Pigmentfleck am harten Gaumen aufgefallen. Lücke sagt, daß sich bei Leuten mit ausgeprägten Pigmentnaevi der Haut auch solche der Schleimhaut des öfteren finden. Er selbst hat sie oft an der Lippe und Zunge beobachtet. Kyrle hat festgestellt, daß eine mechanische Reizung der Haut zu vermehrter Pigmentbildung führen kann, und diese Tatsache läßt sich natürlich auch auf die Schleimhaut übertragen.

Bonet, Lebeuf, Strempel-Armuzzi, Reiche und Jessner haben Pigmentierungen der Mundhöhle gefunden und halten sie für Rassenpigmentierungen. So sahen Mine und Okujuki bei Untersuchungen an Angehörigen der gelben Rasse häufig Pigmentierungen auftreten.

Ferner sei an die Ansicht Mollows erinnert, der physiologischer Weise häufig Pigmentierungen der Mundschleimhaut bei Zigeunern fand und ausdrücklich vor einer diagnostischen Ueberschätzung in Bezug auf den Morbus Addison warnt. Ebenso finden wir noch Angaben über normaler Weise vorkommende Pigmentierungen in der Mundhöhlenschleimhaut bei Neußer und bei Katz.

In diesem Zusammenhang soll vor allem auch auf die Angaben Mieschers hingewiesen werden, der feststellte, daß die Dopa-

Reaktion in der Mundhöhlenschleimhaut positiv sein könne. Soweit man also — den Ideen Blochs folgend — annimmt, daß die positive Dopa-Reaktion die Fähigkeit zur Melaninbildung anzeigt, ist auch der Schluß gerechtfertigt, daß die gewöhnlich nicht pigmentierte Mundschleimhaut auch zu denjenigen Stellen des Körpers zählt, die physiologischer Weise zur Melaninbildung befähigt sind.

Es ist bekannt, daß bei verschiedenen Erkrankungen Pigmentablagerungen in der Mundhöhle sich finden; es sei hier z. B. an die Addisonsche Krankheit erinnert. Schultze macht darauf aufmerksam, daß man neben verschiedenen Krankheiten, wie Leberzirrhose und Phtise, auch bei Ca ventriculi Mundhöhlenpigmentierungen findet, die ihren Sitz am häufigsten am Zahlfleisch und an der Wange haben, selten am harten Gaumen. Der Sitz an der Wange befindet sich häufig am Schumacherschen Saum. Pichler sah Pigmentierungen neben Leukoplakien bei Rauchern.

Reiche hat den Sitz von Pigmentierungen in der Mundhöhle bei 47 Patienten beobachtet. Das Verhältnis der Melanoplakien der Wangen und Lippenmukosa zum harten Gaumen ist bei Reiche 46:9; er hat nur einen Fall von isolierter Pigmentierung des harten Gaumens in der Mundhöhle beobachtet. Er betont die Merkwürdigkeit, daß sich trotzdem an der ersten Stelle keine Tumoren finden, am harten Gaumen aber gelegentlich welche auftreten. Er glaubt, daß die Schleimhaut, die hier nur in dünner Schicht über dem Knochen liegt, stärkeren Reizen ausgesetzt ist, als an anderen Stellen.

Daß von solchen Pigmentierungen am harten Gaumen natürlich auch melanotische Tumoren ihren Ausgang nehmen können, ist nach unseren Ausführungen leicht verständlich. Wie bei der Entstehungsursache melanotischer Tumoren von Pigmentnaevis ausgehend viele Autoren auf Grund von Beobachtungen irgendein Trauma, wie wiederholtes Kratzen oder sonst einen dauernd ausübenden Reiz, als auslösendes Moment der Tumorbildung ansehen, so kann man diese Tatsache auch auf die Mundhöhle anwenden. Als Reiz bei einer evtl. vorher bestehenden Pigmentierung kommt dann am harten Gaumen in erster Linie das Tragen der Prothese in Frage. Einen Beweis hierfür scheint der von Treves angegebene Fall zu liefern, wo sich bei der betreffenden Patientin nach vierjährigem Tragen eines Ersatzstückes ein Melanosarkom des harten Gaumens entwickelt hat. Bei den anderen Krankengeschichten fehlen leider anamnestische Erhebungen in dieser Richtung, sodaß als Unterlage nur dieser eine Fall bestehen bleibt. Da wir ja aber auch bei der Genese anderer Tumoren der Mundhöhle häufig den Reiz einer Prothese als auslösendes Moment mit Sicherheit beob-

achten können, ist die Anwendung auf unsere pigmentierten Geschwülste leicht verständlich.

Wenn wir die eben in der Mundhöhle beschriebenen Verhältnisse für die spezielle Genese unseres Tumors anwenden, so wäre, um den Vergleich zur äußeren Haut vollständig zu machen, noch der Nachweis zu erbringen, daß es außer den Pigmentierungen auch noch Naevi in der Mundhöhlenschleimhaut gibt. Es ist mir jedoch nicht gelungen, außer einer Angabe von Lücke, der pigmentierte Naevi in der Mundhöhle beobachtet haben will, einen sicheren Fall von Finder ausfindig zu machen. Es handelt sich um einen von der äußeren Gesichtshaut auf den harten und weichen Gaumen übergreifenden, nicht pigmentierten Naevus papillomatosus, der seiner Lage nach genau der Linie entsprach, an der bei Spaltmißbildungen die Cheilo-gnatho-palatoschisis sich findet, ein wenig neben der Mittellinie an der äußeren Haut der Lippe und in der Mittellinie des harten Gaumens. Vor allem sei auf die bemerkenswerte Mitteilung Kaiserlings aufmerksam gemacht, der von einem selbst beobachteten Fall eines Melanosarkoms der Mundhöhlenschleimhaut berichtet, bei dem sich „sog. Naevuszellen" mit und ohne Pigment fanden. Indeß ist seiner Beschreibung nicht sicher zu entnehmen, ob das Sarkom auf dem Boden eines Naevus entstanden ist.

So selten das Vorkommnis also ist, beweist doch dieser Fall grundsätzlich die Möglichkeit eines Vorkommens von Naevi in der Mundhöhlenschleimhaut, speziell am harten Gaumen. Es steht somit der Genese eines Melanosarkoms aus einem pigmentierten Naevus in der Mundhöhle den Tatsachen entsprechend kein prinzipielles Bedenken entgegen. Indeß ist in der Literatur kein Fall auffindbar, der dieser theoretisch zu fordernden Möglichkeit entspricht. Die mehrfach beschriebenen Melanosarkome oder Melanokarzinome sowohl an der Wangenschleimhaut wie am harten Gaumen lassen ihre Herkunft aus Naevis nach den gegebenen Beschreibungen nicht erkennen. Siegmund-Weber sprechen von Melanokarzinomen, die aus epithelhaltigen Zellen bestehen, die kontinuierlich mit dem Oberflächenepithel der Mundhöhle zusammenhängen, dessen Entstehung aus dem Schleimhautepithel sich jedoch nicht sicher nachweisen läßt. Oder es wird von Melanosarkomen gesprochen, deren Beziehung zur Mundhöhlenschleimhaut aber nicht erwähnt wird.

In unserem Falle steht jedoch, wie aus der Beschreibung ersichtlich ist, die Tatsache fest, daß es sich um einen echten, wenn auch malignen Naevus handelt. Abgesehen von der Tatsache, daß die Sektion keinen anderen Primärtumor ergeben hat, ist hierdurch klargelegt, daß die Geschwulst ortsständig entstanden sein

Sarzine. Nach Probefrühstück anfänglich 34 frei HCl bei 75 Gemuß. Es wäre zwar zu bedenken, daß ein unerkanntgebliebener sehr kleiner Primärtumor in die Mundhöhlenschleimhaut eine Metastase gesetzt hätte. Diese Möglichkeit ist aber auszuschließen.

Miescher, der in einer seiner Naevusarbeiten speziell auf diese Frage eingegangen ist, bemerkt ausdrücklich, daß eine Metastase eines Melanoms in der Haut genau aussehen kann wie ein Naevus. Allerdings hat er nur beobachten können, daß die „Naevuszellen" oder „Tumorzellen" einer solchen Metastase, die sich u. a. durch die klumpige Beschaffenheit des Melanins von den Epithelien unterscheiden, innerhalb der Epidermis zwischen den Epithelien liegen, und immer ist eine scharfe Grenze zwischen Epidermis und Tumorzellennester zu erkennen. Bei unserem Tumor fehlt vielmehr die scharfe Grenze völlig. Epidermis und „Naevuszellennester" gehen ununterscheidbar ineinander über, und man kann die Deformierung und den unmittelbaren Uebergang der basalen Epidermisschicht in die verklumpten Tumorzellen in allen Übergängen beobachten. Diese Bilder lassen sich mit der Vorstellung einer „Tumormetastase" nicht vereinbaren; sie fordern — jedenfalls für diesen Fall — die Annahme einer epidermalen Genese des ortsständig entstandenen Melanoms entsprechend der Unnaschen Abtropftheorie. Die Malignität des Naevus kann in erster Linie aus der Form der Tumorzellen selbst in den Haupttumoren entnommen werden (siehe Beschreibung), wenn auch ein echtes infiltrierendes Wachstum nicht nachweisbar ist. Was nun die Klassifikation des Tumor anbetrifft, so kann man einmal von einem Melanosarkom sprechen, weil die Tumorzellen spindlig sind und sich faserähnlich durchflechten, und weil sie in ihrer Hauptmasse nirgends epithelähnlich sind. Allerdings kann eine solche rein morphologische Klassifizierung strenger Kritik nicht standhalten, denn ektodermale Tumorzellen (Epithelien) können vielfach auch — je nach den besonderen Wachstumsbedingungen — spindlig aussehen (z. B. im sogenannten Faserzellkrebs und den Basalzelltumoren), und es bleibt zu einer Klassifizierung nun entweder das Vorhandensein ausdifferenzierter Formationen oder der sichere Nachweis der Herkunft vom bestimmten Mutterboden. Für unseren Tumor trifft dass letztere zu. Seine Herkunft als Naevus vom Ektoderm ist unmittelbar ablesbar. Wir müssen ihn also trotz der spindligen Zellelemente als Melanokarzinom bezeichnen.

Es muß jedoch betont werden, daß die gegebene Ableitung der Morphogenese nur für diesen Tumor gültig ist. Sie kann nicht auf alle primären Melanome der Mundhöhlenschleimhaut übertragen werden. Der Fall zeigt als bis jetzt einziger in der Literatur, daß es primäre Melanokarzinome der Mundhöhlenschleimhaut gibt.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Fahr und Herrn Privatdozent Dr. Kimmelstiel für Überweisung der Arbeit, die gegebene Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei Abfassung derselben meinen aufrichtigen Dank sagen.

Schriftennachweis.

Ackermann, Die Histogenese und Histologie der Sarkome. Volkmanns klin. Vorträge Nr. 225—234. 1883.

v. Albertini u. Walthard, Über generalisierte Melanomatosis und Melanosis mit spezieller Berücksichtigung der Dopa-Reaktion. Frankf. Zentralbl. f. Path. Bd. 35. 1927.

Arnold, Über Pseudomelanose. Münch. Med. Wochenschr. 1895.

Arnstein, Bemerkungen über Melanaemie und Melanose. Virch. Arch. 61.

Aschoff, Pathologische Anatomie. Jena 1928.

Balina, Metastatische Naevokarzinome nach angeborenem entartetem Naevus planus pigmentosus. Zentralbl. f. Haut und Geschl. Krankheiten. Band 17.

Bauer, Über endotheliale Hautwarzen und ihre Beziehungen zum Sarkom. Virch. Arch. Bd. 142.

Benzler, Die Naevi als Ursprungsstätten melanotischer Geschwülste. Diss. Berlin 1880.

Berblinger, Ein Beitrag zur epithelialen Genese des Melanins. Virch. Archiv 219.

Berdez und Nencki, Über die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1886.

Billroth, Chirurgische Klinik. Wien 1868.

Bloch, Das Problem der Pigmentbildung. Arch. f. Dermat. und Syph. 1917, Heft 2.

Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

Brahn u. Schmidtmann, 1. Pigmentstudien. Virch. Arch. 227; 2. Zur Pigmentfrage. Virch. Arch. 239.

Browicz, Zur Frage der Herkunft des Pigments in melanotischen Neubildungen. Anz. d. Akad. d. Wissensch. 1889.

Deckart, Beitrag zu Lehre von Melanosarkomen. Diss. Leipzig 1899.

Demiéville, Über Pigmentflecken der Haut. Virch. Arch. 81.

Ebermann, Beitrag zur Casuistik der melanotischen Geschwülste. Dt. Zeitschr. f. Chir. 1896.

Eiselt, Die Diagnose des Pigmentkrebses durch den Urin. Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde. 1899.

Eisenmenger, Über die plexiformen Sarkome des harten und weichen Gaumens. Dt. Zeitschr. f. Chir. Bd. 39.

Finder, Arch. f. Laryngologie. Bd. 33. 1920.

Friboes, Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten. Leipzig. 1924.

Fuchs, Die Oberkiefer- und Gaumengeschwülste aus den Jahren 1891—1901. Diss. Breslau 1902.

von Fürth, Melanotische Pigmente. Zbl. f. Path. Bd. 15.

Goldmann, Über Oxydation melaninhaltiger Substanzen im Gewebe. Virch. Arch. 261.

Green, Über Naevi pigmentosi und deren Verhalten zum Melanosarkom. Virch. Arch. 134.

Groenouw, Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten. Berlin 1930.

Gussenbauer, 1. Über die Pigmentbildung in melanotischen Sarkomen und Melanomen der Haut. Virch. Arch. 63;

2. Sarkom des harten und weichen Gaumens. Prag. Med. Wochenschr. 1886, Nr. 9.

Hammer, 22 Tumoren des Oberkiefers. Virch. Arch. 142.

Hermann, Beitrag zur Lehre von den melanotischen Geschwülsten. Diss. Münch. 1892.

Hoppe-Seyler, Über Indican als constanten Harnbestandteil. Wien. med. Klinik 1903.

Hueck, Pigmentstudien. Ziegl. Beitr. 54.

Jäger, 1. Die Entstehung des Melaninfarbstoffes. Virch. Arch. 198;

2. Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. Virch. Arch. 198.

Jeßner, Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Bd. 17, Seite 272.

Joos, Über den Ursprung des Pigments in melanotischen Tumoren Diss. Münch. 1894.

Jürgens, Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Sarkome. Verhdl. d. Dt. Ges. f. Chir. 25. Kongreß, 1896, 4. Tag.

Kaiserling, Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie. v. Henke-Lubarsch, 4. Bd., 2. Teil, Berlin 1926.

Kaufmann, Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie. Berlin 1922.

Katz, Med. Klinik 1909, Nr. 23.

Kolaczek, Zur Lehre von der Melanose der Geschwülste. Dt. Zeitschr. f. Chir., Bd. 12.

Krehl-Marchand, Handbuch d. allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Leipzig 1921.

Kutschera-Aichbergen, Über Melanin und das braune Abnutzungspigment. Frankf. Zeitschr. f. Path. 27.

Langenbeck, Deutsche Klinik 1860.

Laennec, Bulletin d. la faculté d. Medicine d. Paris. 1806, Bd. 2.

Langhans, Ein Fall von Melanom der Cornea. Virch. Arch. 49.

Liebold, Über Melanosarkome des harten Gaumens. Diss. Leipzig 1901.

Lubarsch, Zur vergleichenden Pathologie der melanotischen Gewächse. Med. Klinik 1920, Nr. 8.

Lücke, Geschwülste. Dt. Zeitschr. f. Chir., Bd. 2.

Martens, Zur Kenntnis der bösartigen Oberkiefergeschwülste. Dt. Zeitschr. f. Chir., Bd. 44.

Matsunaga, Über Diffuse Pigmentierung mit Melanin bei allgemeiner Melanosarkomatosis. Frankf. Zeitschr. f. Path. 22.

Miescher, Die Entstehung der bösartigen Melanome der Haut. Virch. Arch. 264.

v. Mikulicz-Kümmel, Krankheiten des Mundes. Jena 1912.

Mine, Über Pigmentationen an der Mundschleimhaut. Zentrbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1929.

Möllendorf, Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 2, Berlin 1927.

Mollow, Med. Klinik 1909, Nr. 10.

Moral, Klinik der Zahn- und Mundkrankheiten. Leipzig 1920.

Neußer, Nothnagels Handbuch, 1897, Bd. 18, Teil 3.

Nordt, Proteinogene Pigmente. Virch. Arch. 258.

Oberndorfer, Pigment und Pigmentbildung. Ergebn. d. allg. Path. Nr. 12, 1908.

Okujuki, Pigmentablagerungen in der Mundhöhle. Zentralbl. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1929.

Payr, Melanom des Penis. Dt. Zeitschr. f. Chir. 53.

Pick, Melanose. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 19/20.

Pichler, Wiener med. Wochenschr. 1916, Nr. 6.

Post, Über die normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde. Virch. Arch. 135.

v. Recklinghausen, Über die multiplen Fibrome der Haut. Berlin 1892.

Reiche, Melanoplakien der Mundschleimhaut. Med. Klinik 1924, Nr. 7.

Ribbert, Über das Melanosarkom. Ziegl. Beitr., Bd. 21.

Rindfleish, Pathologische Gewebelehre. Virch. Arch. 103.

Rößle, Pigmentierungen im Melanosarkom. Zeitschr. f. Krebsforschung 1904.

Roy, Melanose palatine primitive ancienne. Zentralbl. d. med. Wissensch. 1908, Nr. 17.

Salkowski, Über die Darstellung und einige Eigenschaften des pathologischen Melanins. Virch. Arch. 227.

Schmiedeberg, Über die Elementarformeln einiger Eiweißkörper und die Natur d. Melanine. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1897.

Seidel, Melanosarkom des harten Gaumens. Dt. Zeitschr. f. Chir., Bd. 80.

Seybold, Über das Melanom. Diss. Gießen 1899.

Siegmund-Weber, Pathologische Histologie der Mundhöhle. Leipzig 1926.

Stein, Zur Statistik und Operation der Geschwülste des Oberkiefers. Arch. f. klin. Chir., Bd. 65.

Stoeckenius, 1. Über den geweblichen Aufbau d. weichen Naevus. Virch. Arch. 255;
2. Lehre vom weichen Muttermal. Ergebn. d. allg. Path., Bd. 21, 1. Abtlg.

Strempel-Armuzzi, Über Pigmentflecke der Mundschleimhaut. Dermat. Zeitschr., Bd. 41, Heft 6.

Treuherz, Gegen die fermentative Entstehung des Melanins. Zeitschr. f. Krebsforsch. Nr. 18.

Unna, Zur epithelialen Abkunft d. Naevuszellen Virch. Arch. 143.

Virchow, 1. Die Pathologischen Pigmente. Virch. Arch. 1;
2. Die krankhaften Geschwülste, Bd. 2, 1864.

Volkmann, Ein Beitrag zu den Speicheldrüsen und Gaumentumoren. Dt. Zeitschr. f. Chir., Bd. 41.

Walthard, Zur Dopafrage. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 33.

Wieting und Handi, Melaninpigmentierung. Beitr. z. path. Anat., Bd. 42.

Ziegler, Lehrbuch d. allg. u. spez. Anatomie. München 1892.

Zimmermann, Beiträge zur klin. Stellung d. Pigmentgeschwülste. Diss. Göttingen 1889.

Zurhelle, Isolierte Dermatosen d. Mundschleimhaut. Zentralbl. f. Haut- und Geschleichtskrankheiten, Bd. 21.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit wurde am 26. November 1906 als Sohn des Kaufmanns Emil Fischer zu Hannover geboren, besuchte von Ostern 1913 an die dortige Leibnizschule, an derem humanistischen Gymnasium er Ostern 1925 die Reifeprüfung bestand. Im Mai 1925 bezog er die Universität Göttingen, um Zahnheilkunde zu studieren. Der weitere Verlauf seiner Studien führte ihn an die Hamburgische Universität, wo er im März 1928 seine zahnärztliche Vorprüfung und im Dezember 1929 sein zahnärztliches Staatsexamen bestand.